

LE TROUBLE BIPOLAIRE : une affection bien complexe...

W. PITCHOT (1), G. SCANTAMBURLO (2), M. ANSSEAU (3), D. SOUERY (4)

RESUME : Le trouble bipolaire est une affection multifactorielle avec une très forte composante génétique. Cependant, les facteurs environnementaux jouent également un rôle dans l'apparition de la maladie et dans le déclenchement des récurrences maniaques et dépressives. L'apparition de la maladie est la résultante d'une interaction complexe entre les composantes génétiques et environnementales. Cette interaction gène-environnement est particulièrement bien illustrée par l'influence des traumatismes de l'enfance sur l'expression clinique de la maladie, notamment l'âge de début, la comorbidité et le suicide. La complexité et l'hétérogénéité du trouble bipolaire nécessitent l'identification de sous-groupes homogènes en utilisant des biomarqueurs, notamment génétiques, susceptibles de permettre de réduire l'hétérogénéité étiologique et de mieux cibler les thérapeutiques.

MOTS-CLÉS : Trouble bipolaire - Gène - Environnement - Traitement

INTRODUCTION

Le trouble bipolaire est une affection chronique et récidivante avec une prévalence sur la vie de 2,1 % (1). Si on élargit le diagnostic aux troubles du spectre bipolaire, le taux monte à près de 6 %. Le trouble bipolaire correspond à un dérèglement de l'humeur, souvent accompagné de comportements à risque, d'impulsivité et de problèmes interpersonnels importants. Les conséquences sur la qualité de vie du patient et de son entourage sont considérables. En outre, cette affection, considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme la sixième cause mondiale d'incapacité, est associée à un haut risque de mortalité par suicide, homicide, accident ou cause médicale (p.ex. affection cardio-vasculaire).

Le trouble bipolaire est caractérisé par la présence d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou hypomaniaques en alternance avec des épisodes dépressifs. L'état maniaque correspond à une période bien délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins une semaine. Pendant cette phase, on retrouve d'autres symptômes comme des idées de grandeur, une logorrhée, une fuite des idées, une plus grande communicabilité, une augmen-

BIPOLAR DISORDER : A MULTIFACTORIAL DISEASE

SUMMARY : Bipolar disorder is a multifactorial disease with a strong genetic component. However, environmental factors also play a role in the onset of the disease and in manic and depressive recurrence. The onset of the disorder is the consequence of a complex interaction between genetic and environmental factors. This gene-environment interaction is well illustrated by the influence of childhood trauma on the clinical expression of the disease in terms of age of onset, comorbidity and suicide. The complexity and heterogeneity of bipolar disorder require the identification of homogenous sub-groups with the use of biomarkers that could help reduce the etiological heterogeneity and better target the therapeutical options.

KEYWORDS : Bipolar disorder - Gene - Environment - Treatment

tation d'activité, une distractibilité importante, une réduction du besoin de sommeil. Cette phase entraîne une perturbation importante dans le fonctionnement social, familial et professionnel de l'individu, nécessitant souvent une hospitalisation pour protéger le patient et/ou son entourage. L'hypomanie est équivalente à la manie, mais moins sévère. Le trouble bipolaire peut parfois se présenter sous une forme à cycles rapides (au moins quatre épisodes maniaques ou dépressifs par an), ou sous forme d'épisodes mixtes au cours desquels sont réunis les critères à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur (à l'exception du critère de la durée), presque tous les jours pendant au moins une semaine. Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par une alternance d'épisodes dépressifs majeurs et de phases maniaques. Le trouble bipolaire de type II présente une évolution caractérisée par l'apparition de un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs, accompagnés par au moins un épisode hypomaniaque. Le DSM-IV-TR distingue également le trouble cyclothymique caractérisé par plusieurs périodes d'hypomanie et de nombreuses périodes dépressives, ne répondant pas aux critères de dépression majeure, pendant une période d'au moins 2 ans. La dépression est, sans doute, la phase la plus invalidante de la maladie et la plus associée au risque de morbidité et de mortalité. La dépression est aussi le syndrome le plus apparent dans la maladie, la manie ou l'hypomanie étant rarement rapportées spontanément par le patient en tant que période anormale dans sa vie. La maladie commence aux environs de 20 ans. Cependant, le diagnostic est loin d'être évident. La difficulté de repérer, dans les antécédents du patient,

(1) Professeur, Chef de Service Associé, (2) Chef de Clinique, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU de Liège.

(4) Laboratoire de Psychologie Médicale, ULB et Psychiatrie, Centre Européen de Psychologie Médicale, Bruxelles.

une phase maniaque ou hypomaniaque explique pourquoi ce diagnostic de trouble bipolaire est posé si difficilement. Le délai entre les premiers symptômes et l'établissement d'un diagnostic correct est particulièrement long (en moyenne 10 ans). Le diagnostic «erroné» le plus souvent posé est celui de dépression unipolaire (2). Le diagnostic différentiel est loin d'être évident. Certains paramètres cliniques peuvent cependant aider à distinguer les deux types de dépression. En outre, le trouble bipolaire est rarement une affection isolée, la comorbidité étant plutôt la règle, notamment avec l'anxiété et l'abus de substances.

La maladie bipolaire est une affection multifactorielle avec une très forte composante génétique. Cependant, les facteurs environnementaux jouent également un rôle dans l'apparition de la maladie et dans le déclenchement des récives maniaques et dépressives.

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE

Les études sur l'adoption démontrent que les parents biologiques de patients maniaco-dépressifs adoptés présentent plus fréquemment des troubles affectifs que les parents adoptifs de ces mêmes patients (3). La méthode des jumeaux, qui permet de comparer le taux de concordance pour un trait entre jumeaux monozygotiques et dizygotiques, a montré des taux de concordance pour la psychose maniaco-dépressive plus élevés chez les jumeaux monozygotes (de 50 à 92 %) par rapport aux jumeaux dizygotes (de 0 à 38 %) (4). Cette observation se confirme aussi dans le cas de jumeaux élevés dans des milieux différents depuis leur tendre enfance. Il est important de noter que ces études, chez les jumeaux monozygotes, ont retrouvé des taux de concordance inférieurs à 100 %, ce qui plaide aussi en faveur de l'implication de facteurs non génétiques dans la vulnérabilité de la maladie. Le caractère familial est évalué par le risque de retrouver l'affection au sein de familles de patients. Pour les troubles affectifs, ce risque est accru par rapport à celui retrouvé dans la population générale. Les taux peuvent atteindre de 15 à 35 % et varient en fonction du degré de parenté (5). Ces données sont en accord avec l'existence d'une concentration familiale du trait.

Tous ces arguments sont donc en faveur du rôle de facteurs génétiques, mais ils ne permettent pas de préciser leur nature exacte (mécanismes génétiques sous-jacents et mécanismes pathophysiologiques menant à la maladie). De plus, les analyses de ségrégation ne permettent pas de mettre en évidence un mode de transmis-

sion mendélien simple impliquant un gène unique de vulnérabilité pour les troubles affectifs; ceux-ci doivent, dès lors, être considérés comme des maladies à déterminisme complexe.

Les progrès considérables de la génétique moléculaire, ces quinze dernières années, ont permis l'identification et la localisation précise des gènes responsables de maladies héréditaires. Les méthodes modernes permettent, notamment, d'identifier un gène responsable, sans en connaître la fonction et le produit protéinique correspondant.

Les maladies psychiatriques et, en particulier, les troubles affectifs présentent des difficultés spécifiques qui rendent difficile l'application des techniques classiques de génétique. En effet, l'absence d'outil de validité externe du phénotype, l'existence d'une hétérogénéité clinique et étiologique sont autant de facteurs limitants. Le mode de transmission complexe des troubles affectifs est, de plus, confirmé par une observation selon laquelle le phénomène d'anticipation existe dans ces affections (6). L'anticipation correspond à une sévérité plus importante et une apparition plus précoce de la maladie à travers les nouvelles générations de familles. Ce phénomène rencontré dans d'autres pathologies héréditaires est lié à la présence d'un mécanisme particulier de mutation. Cette mutation entraîne l'apparition de séquences répétées de tri-nucléotides étendues (TNRs : Tri-Nucleotide Repeat sequences). La présence d'anticipation dans des familles de patients atteints de troubles affectifs impliquerait donc des gènes comprenant ce type de mutations. Ceci constitue une voie de recherche fort intéressante. En effet, si ce type de mutation est impliqué dans l'étiologie génétique de la maladie, on devrait le retrouver plus fréquemment dans les familles de patients souffrant de trouble bipolaire. Cette approche permettrait aussi d'isoler plus facilement d'éventuels gènes de susceptibilité.

ETUDES DE LIAISON GÉNÉTIQUE («LINKAGE»)

Les études de «linkage» ont été abondamment appliquées aux affections psychiatriques et, en particulier, aux troubles de l'humeur. Pour ces études, la difficulté principale réside dans la précision des paramètres génétiques de la maladie (mode de transmission, fréquence des allèles pour les gènes étudiés, pénétrance du gène). En effet, dans les maladies psychiatriques, à déterminisme complexe, ces paramètres ne sont pas connus et le mode de transmission implique probablement l'interaction d'allèles de plusieurs loci (epistasie). Cette hétérogénéité génétique est à la base des difficultés de réplification des études de liaison dans

les troubles affectifs. Ce phénomène peut se retrouver au sein d'une même famille et concerne tout phénotype pathologique résultant de mutations d'allèles à différents loci. Les troubles affectifs présentent une grande hétérogénéité phénotypique et ce, malgré les progrès réalisés dans le domaine des méthodes diagnostiques. En pratique, leur définition précise reste parfois difficile en l'absence de mesure de validité externe (ex : marqueurs biologiques). Ce type de difficulté accroît le biais secondaire à la présence d'erreurs de classification et, plus spécifiquement, de phénocopies. Ces dernières incluent des formes, souvent moins sévères de la maladie, qui constituent des entités distinctes sur le plan génétique (non liées à la forme génétique du trait). Ce type d'erreur réduit la valeur des résultats de «linkage». Afin de faire face à ces incertitudes, il est important de développer, pour les études de génétique en psychiatrie, une nosologie spécifique permettant de définir au mieux les sous-groupes qui correspondent à la forme génétique de la maladie.

La comorbidité avec d'autres affections psychiatriques peut modifier l'expression et la sévérité des troubles affectifs et entraîner des erreurs de classification. D'autres variables telles que le «mariage préférentiel», les changements de la prévalence de la maladie au cours de temps (effet cohorte) ou les erreurs de laboratoire sont susceptibles de biaiser les résultats d'analyses de liaison génétique. Le «mariage préférentiel» («assortative mating») constitue l'appariement non dû au hasard d'un trait phénotypique et, donc, plus fréquent que dans la population générale. Ce phénomène a été observé dans les troubles affectifs et réduit la puissance des analyses de ségrégation et de «linkage». Une sélection précise des pedigrees, excluant les familles dont les deux parents sont atteints est importante (transmission bilatérale). Tous ces facteurs doivent être considérés et un soin particulier doit être apporté à la sélection des familles, aux évaluations diagnostiques et à la spécification des paramètres génétiques.

Malgré ces limitations, les études de liaison génétique avec des marqueurs d'acide désoxyribonucléique (ADN), pour le trouble bipolaire, ont montré des résultats intéressants dans diverses régions chromosomiques. Ces résultats concernent la région terminale du bras long du chromosome X (Xq 27-28) et les régions des bras court (11p15) et long (11q21-23) du chromosome 11. Plus récemment, d'autres localisations chromosomiques ont été mises en évidence sur les chromosomes 4, 5, 7, 12, 13, 16, 18 et 21. Dans l'hypothèse d'une hétérogénéité génétique du trouble bipolaire, deux modes de transmission ont été testés : une trans-

mission liée au chromosome X et une transmission autosomale dominante.

A. Transmission liée au chromosome X

La relative prédominance de femmes atteintes parmi les membres des familles de patients bipolaires et la découverte, dans certaines familles, d'une transmission compatible avec une hérédité liée au chromosome X, ont orienté les recherches vers des marqueurs situés sur ce chromosome. Cette hypothèse a, d'abord, été testée avec des marqueurs biologiques : le daltonisme, la déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Une liaison génétique avec le daltonisme et la déficience en G6PD a été mise en évidence par de nombreuses études. Ces marqueurs sont situés sur le bras long du chromosome X et, plus précisément, dans la région Xq26-28. Une analyse des données tenant compte de la diversité des phénotypes et des incertitudes diagnostiques suggère, par ailleurs, que le phénotype lié au chromosome X pourrait constituer une forme sévère de la maladie, caractérisée par un âge de début précoce, une prévalence familiale élevée de troubles affectifs ainsi qu'une récurrence élevée d'épisodes dépressifs. Des études de «linkage» utilisant des marqueurs d'ADN sur le chromosome X ont aussi été réalisées. Elles ont permis dans l'ensemble, malgré certains résultats négatifs, de confirmer l'hypothèse de la transmission liée au chromosome X. Il existe d'autres observations qui soutiennent l'hypothèse d'une liaison entre marqueurs d'ADN sur le chromosome X et le trouble bipolaire. Une association a été observée entre les troubles affectifs et le syndrome du X fragile (anomalie génétique située dans la région Xq28) (7). Des individus possédant un X fragile ont présenté une co-ségrégation du trouble bipolaire et du polymorphisme Taq1 du locus du facteur 9, situé à proximité du site du X fragile. De plus, cette région chromosomique contient le gène de l'unité alpha 3 du récepteur GABA, ce qui en fait un gène candidat pour le trouble bipolaire.

B. Transmission autosomale

Préalablement à l'étude des marqueurs d'ADN, l'hypothèse de la transmission autosomale a surtout été testée par des études d'association avec les groupes sanguins HLA (chr 6) et ABO (chr 9). L'étude de la transmission autosomale par des marqueurs d'ADN a, initialement, porté sur le chromosome 11 et, en particulier, pour les gènes suivants : les locus de l'oncogène Harvey-ras-1 (HRAS), de l'insuline (INS), de la tyrosine hydroxylase (TH), et du récepteur D2 de la dopamine.

Le groupe d'Egeland aux Etats-Unis a rapporté un «linkage» positif d'un gène pour le trou-

ble bipolaire I avec l'oncogène HRAS et le locus de l'insuline sur le bras court du chromosome 11 (8). Ces travaux ont porté sur des familles de l'ordre religieux Amish en Pennsylvanie, dans lesquelles l'incidence du trouble bipolaire est élevée. Cette observation n'a cependant pas pu être confirmée.

L'étude de cette région du chromosome 11 conserve, néanmoins, un intérêt particulier dans la mesure où elle contient le gène codant pour la TH, enzyme limitante du métabolisme des catécholamines. Ces neurotransmetteurs jouent un rôle dans les mécanismes pathophysiologiques des troubles affectifs. Le gène de la TH constitue donc un gène candidat intéressant pour les études de génétique des troubles de l'humeur. Cependant, l'hypothèse d'un «linkage» entre le trouble bipolaire et le gène de la TH n'a pu être clairement démontrée. D'autres gènes candidats, tels les gènes des récepteurs à la dopamine D2 et D4 (DRD2-DRD4) et le gène de l'enzyme tyrosinase, sont localisés sur d'autres régions du chromosome 11 et ont fait l'objet d'études de «linkage». Cependant, la majorité des études récentes ont exclu une liaison génétique entre des marqueurs d'ADN situés sur le chromosome 11 et le trouble bipolaire.

Toujours dans l'hypothèse de la transmission autosomale, la stratégie des gènes candidats a été appliquée à d'autres localisations. Parmi les marqueurs génétiques d'intérêt pour les troubles affectifs, des LOD-scores d'exclusion ont été rapportés pour les gènes des récepteurs à la dopamine.

En parallèle à l'étude de gènes candidats, il est actuellement possible d'appliquer la méthode de «linkage» à un grand nombre de marqueurs anonymes d'ADN et pour des régions non codantes à travers tout le génome. Il est possible de tester sur une ou plusieurs familles des centaines de marqueurs et d'effectuer une étude systématique de plusieurs chromosomes. Cette approche a permis récemment de mettre en évidence plusieurs gènes de susceptibilité qui pourraient jouer un rôle dans l'étiologie des troubles affectifs. Un LOD-score supérieur à 3 a été observé dans une famille bipolaire pour un marqueur sur le chromosome 21 dans la région 21q22.3. Dans d'autres familles, un résultat significatif a été décrit pour un marqueur sur le chromosome 7 (D7S78). D'autres régions chromosomiques ont montré des résultats intéressants, mais en dessous du seuil de significativité. Ces résultats sont préliminaires et pourraient être dus au hasard du fait du grand nombre de marqueurs testés.

ETUDES D'ASSOCIATION (GÈNES CANDIDATS)

Les méthodes dites «non paramétriques» telles que les études d'association s'appliquent probablement mieux à des pathologies complexes tels les troubles affectifs. En effet, elles permettent de détecter un déterminisme génétique, même mineur, pour un trait sans en connaître les paramètres génétiques. Dans cette approche, le choix du marqueur génétique à investiguer se base sur la notion de gène «candidat». Un gène candidat est un gène ou une région chromosomique potentiellement impliquée dans l'étiologie de la maladie. Dans le cas du trouble bipolaire, ce choix repose sur des raisons souvent théoriques ou sur les hypothèses biologiques du trouble. C'est ainsi que les gènes de la TH, des récepteurs à la dopamine et à la noradrénaline ont été évalués pour ce type d'approche. En effet, le rôle théorique des catécholamines dans ces maladies est évoqué par de nombreux travaux. Dès lors, les gènes codant pour les enzymes ou les récepteurs impliqués dans le métabolisme des catécholamines sont retenus comme gènes candidats pour les études d'association génétique. Les gènes codant pour les transporteurs et les récepteurs du système sérotoninergique ont aussi fait l'objet d'une telle stratégie.

Notons que la stratégie des gènes candidats présente certaines limitations. En effet, tous ces gènes n'étant pas suffisamment polymorphes, ils ne sont pas toujours des marqueurs génétiques utilisables. Par ailleurs, à l'heure actuelle, ils ne sont pas tous identifiés et sont disponibles en petit nombre.

Le gène codant pour la TH, étape limitante dans la synthèse de dopamine et de noradrénaline, a été largement étudié. Environ 21 études ont investigué l'association entre le trouble bipolaire et des polymorphismes de TH. Seize études ont rapporté des résultats négatifs.

Le gène du transporteur de la sérotonine (5-HTT) est sans doute le plus étudié dans le trouble bipolaire, en relation avec le rôle important joué par la sérotonine dans la dépression (9). Le promoteur du gène 5-HTT existe sous 2 formes : une longue et une courte. La version longue est associée à une production plus importante de sérotonine que la forme courte. Quatre études ont mis en évidence une association positive entre la variante courte et le trouble bipolaire, alors que 13 études n'ont pas démontré de différence. Un second polymorphisme (une répétition dans l'intron 2) a également été étudié, mais avec plus de données négatives que positives.

Le gène codant pour la monoamine oxydase A (MAOA), enzyme qui détruit les monoamines comme la sérotonine, la noradrénaline et la

dopamine, a également été l'objet de nombreuses investigations (10). Plus de 13 études ont évalué l'association possible entre 4 polymorphismes de MAOA et le trouble bipolaire. Seules 4 études ont rapporté des résultats statistiquement significatifs.

La catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) est impliquée dans la dégradation de la dopamine et de la noradrénaline. Une variante du gène codant pour cette enzyme a été associée au trouble bipolaire dans 5 études sur 12.

Le gène codant pour le récepteur dopaminergique D2 a été étudié de manière sérieuse de par le rôle important qu'il joue dans le mécanisme d'action des antipsychotiques (11). Cependant, seules 4 études sur 15 ont rapporté une association positive.

Le gène du BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) joue vraisemblablement un rôle important dans les troubles de l'humeur. En effet, le BDNF intervient dans la réponse cérébrale au stress et dans le mécanisme d'action des médicaments antidépresseurs. Une étude récente a montré des changements sélectifs dans la méthylation de l'ADN du promoteur du BDNF chez des patients bipolaires de type II (12).

Pour le trouble bipolaire, les résultats les plus significatifs proviennent de larges études d'association du génome (GWAS : Genome Wide Association Studies). Au moins trois études, de 1.000 à 2.000 patients chacune, se sont révélées négatives. La combinaison des données a mis en évidence l'association avec le gène codant pour l'ankyrin (ANK3), dont le produit se lie aux protéines membranaires, dont les canaux sodium-dépendants et les protéines du cytosquelette (13).

RÔLE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

ÉVÉNEMENTS DE VIE STRESSANTS (14)

Les événements de vie stressants jouent un rôle dans l'apparition d'un épisode dépressif, mais également dans le déclenchement de la manie ou de l'hypomanie. Les patients en dépression rapportent trois fois plus d'événements de vie dans les six mois précédant le début de l'épisode. En outre, plus de 60% des premiers épisodes dépressifs sont précédés d'au moins un événement stressant alors que ce taux est inférieur à 20% dans la population générale. Cette influence des événements de vie dans l'induction d'un trouble thymique est plus importante dans les phases précoces que dans les phases tardives du trouble bipolaire. En effet, Kendler et al. ont suivi 2.395 jumeaux souffrant de dépression unipolaire sur

une période de 9 ans et mis en évidence que les événements de vie stressants jouaient un rôle de moins en moins important dans le déclenchement de nouveaux épisodes dépressifs (15).

Dans une étude rétrospective récente, les patients bipolaires avaient vécu plus d'événements de vie, et notamment de pertes dans l'année précédant leur premier épisode dépressif ou leur premier épisode maniaque, par comparaison avec des sujets sains (16). Dans une autre étude, la perte d'un membre de la famille par suicide était particulièrement associée au déclenchement du premier épisode maniaque (17).

Le support social ou une faible estime de soi ne semblent pas associés à l'apparition d'un épisode thymique, contrairement à l'inadaptation sociale. La comorbidité avec un trouble de la personnalité, l'abus de substances, ou une affection physique est susceptible d'augmenter le risque d'apparition d'un épisode dépressif ou d'un épisode maniaque par interaction avec les facteurs de stress psychosociaux.

PERTURBATION DES RYTHMES CIRCADIENS

Une perturbation des rythmes circadiens est classiquement associée au déclenchement de symptômes maniaques (18). Dans une étude rétrospective, Malkoff-Schwartz et al. ont montré que les événements de vie accompagnés de troubles du sommeil étaient associés à un plus grand nombre d'épisodes maniaques que d'épisodes dépressifs chez des patients bipolaires de type I (19). En 1982, Wehr et al. ont privé 12 déprimés bipolaires de type I ou II d'une nuit de sommeil et observé le lendemain un virage maniaque ou hypomaniaque chez 75% d'entre eux (20). Cet effet de la privation de sommeil a également été évalué dans un échantillon plus important de 206 bipolaires déprimés hospitalisés (21). Dans cette étude, 4,9% des patients ont viré en manie et 5,8% en hypomanie après privation de sommeil.

EFFET SAISONNIER

Les variations saisonnières peuvent être à l'origine à la fois de décompensations dépressives et de virages maniaques. Le trouble affectif saisonnier est caractérisé par des épisodes dépressifs survenant selon un rythme saisonnier. Il survient généralement en automne et, plus rarement, au printemps. Cliniquement, la dépression hivernale se caractérise par de l'hypersomnie, une augmentation de l'appétit et une prise de poids. La dépression estivale est plutôt marquée par des symptômes de type insomnie et diminution de l'appétit.

Les études évaluant des taux d'hospitalisation mensuels ont rapporté une augmentation du nombre de virages maniaques au printemps et en été. En fait, le virage en manie au printemps s'expliquerait par une augmentation rapide de la durée de la photopériode et en fin d'été quand la durée de la photopériode diminue rapidement (18).

POSTPARTUM

La psychose du postpartum, qui survient dans 2 cas sur 1.000 après l'accouchement, est fortement corrélée au risque de développer un trouble bipolaire. La psychose du postpartum est retrouvée dans 30% des suites de l'accouchement chez les patientes bipolaires de type I (22). Des facteurs génétiques interviennent vraisemblablement dans cette vulnérabilité à la psychose du postpartum chez les patientes bipolaires de type I.

ANTIDÉPRESSEURS

L'utilisation des antidépresseurs dans le traitement des épisodes dépressifs chez les patients souffrant de trouble bipolaire continue à faire l'objet d'une importante controverse (revue dans 23). Un véritable paradoxe existe concernant le traitement de la dépression bipolaire. En effet, les antidépresseurs continuent à être largement utilisés dans la pratique, en aigu comme en phase d'entretien, malgré les recommandations de plusieurs sociétés scientifiques mettant sérieusement en garde contre une prescription abusive d'antidépresseurs dans le trouble bipolaire. Selon les dernières réunions de consensus, les antidépresseurs seraient inutiles dans le traitement de l'épisode dépressif bipolaire et favoriseraient, en outre, le risque de virage maniaque ou hypomaniaque. Les antidépresseurs pourraient même être à l'origine d'un phénomène de «kindling» (aggravation de la maladie au cours du temps). Les études ayant testé l'association d'un antidépresseur et d'un stabilisateur de l'humeur ont, par ailleurs donné des résultats divergents.

Ce risque de virage maniaque ou hypomaniaque induit par les antidépresseurs varie d'un patient à l'autre. À côté des antécédents de virage maniaque ou hypomaniaque sous antidépresseur et de multiples essais thérapeutiques avec antidépresseurs, on retrouve d'autres facteurs susceptibles d'être associés à un risque de virage. Ces facteurs de risque sont, notamment, un tempérament hyperthymique, le sexe féminin, des antécédents familiaux de trouble bipolaire, des anomalies thyroïdiennes, le nombre d'épisodes maniaques ou hypomaniaques spontanés dans les

antécédents, le sous-type diagnostique ou l'âge de début (17-19, 22). Le risque serait, notamment, plus important chez les patients bipolaires de type I comparés aux bipolaires de type II.

MÉDICAMENTS ET PRODUITS STIMULANTS

Plusieurs médications ont été incriminées dans le déclenchement de la manie. On retrouve, notamment, les corticostéroïdes, l'éphédrine, les agonistes dopaminergiques, la rilatine, l'interféron et les bronchodilatateurs. Les boissons énergisantes, comme le «Red Bull», pourraient également jouer un rôle. Ces boissons contiennent, en général, de la caféine à doses élevées, de la taurine et de l'inositol. Bien que ces ingrédients soient susceptibles d'intervenir comme précipitant, les données scientifiques sont beaucoup trop limitées pour recommander une véritable limitation dans l'utilisation de ces substances chez les personnes bipolaires.

INTERACTION GÈNES-ENVIRONNEMENT

Cette interaction gènes-environnement est particulièrement bien illustrée par l'influence des traumatismes de l'enfance sur l'expression clinique de la maladie, notamment l'âge de début, la comorbidité et le suicide. Les traumatismes affectifs précoces sont associés à une expression plus rapide et plus sévère de la maladie. Ces risques peuvent être différents en fonction des polymorphismes génétiques. Caspi et Moffitt ont montré que les patients ayant des antécédents de traumatisme dans l'enfance, et étant homozygotes ou hétérozygotes pour l'allèle court du gène du transporteur de la sérotonine, étaient plus à risque de présenter un épisode dépressif et/ou des conduites suicidaires à l'âge adulte par rapport aux homozygotes pour l'allèle long qui présentent un risque identique avec ou sans antécédents de traumatismes précoces (24). En outre, cette interaction s'observerait particulièrement pour les abus «émotionnels».

L'hétérogénéité du trouble bipolaire nécessite l'identification de sous-groupes homogènes en utilisant des biomarqueurs, notamment génétiques, susceptibles de permettre de réduire l'hétérogénéité étiologique.

PRÉVENTION

La prévention passe, principalement, par un diagnostic précoce. Celui-ci est rendu particulièrement ardu par la difficulté de repérer, dans les antécédents du patient, un épisode maniaque ou hypomaniaque. En effet, bien que les phases maniaques représentent la symptomatologie la

plus «spectaculaire» de la maladie bipolaire, les épisodes dépressifs sont plus fréquents, plus longs et à l'origine d'une grande part de la morbidité et de la mortalité (par suicide) chez les patients bipolaires. Ces épisodes dépressifs restent cependant mal reconnus, difficiles à diagnostiquer et à traiter. Les observations longitudinales démontrent clairement que les patients bipolaires de type I et II sont plus souvent hospitalisés pour des épisodes dépressifs. L'identification de caractéristiques propres à la dépression bipolaire et leur reconnaissance devraient permettre d'en améliorer le diagnostic et le traitement, en particulier dans des situations cliniques ambiguës ou d'incertitude diagnostique. Ces paramètres distinctifs sont utiles dans certaines situations complexes telles qu'un premier épisode d'apparition précoce, une suspicion d'antécédents hypomaniaques ou maniaques, une diathèse familiale de trouble bipolaire. Malgré l'intérêt récent pour la dépression bipolaire, il n'y a que très peu d'études rigoureuses sur la distinction entre dépressions bipolaires et unipolaires. La plupart de ces études se sont, par ailleurs, focalisées sur le trouble bipolaire de type I. Sur le plan clinique, retenons que la présence d'antécédents familiaux de trouble bipolaire, en particulier du premier degré, doit toujours être documentée et considérée dans l'approche diagnostique d'une dépression bipolaire. En d'autres termes, la présence dans la généalogie d'un patient qui présente un épisode dépressif majeur, d'un trouble bipolaire chez un ou des apparentés du premier degré, doit faire suspecter un diagnostic de bipolarité. Ceci est vrai même en l'absence d'antécédents personnels de phases maniaques.

Plus récemment, certains auteurs ont spécifiquement étudié l'importance des caractéristiques mélancoliques dans les dépressions bipolaires et unipolaires. Se basant sur la définition du syndrome mélancolique proposée par le DSM-IV-TR, ils ont montré que les patients bipolaires présentent plus fréquemment un diagnostic de dépression mélancolique (69% *versus* 37%) (25). De plus, des symptômes, tels le ralentissement psychomoteur, une hypersomnie et un sentiment de culpabilité excessif, sont plus souvent présents chez les patients bipolaires. D'autres éléments cliniques caractéristiques du trouble bipolaire, comme des épisodes dépressifs plus courts ou plus résistants au traitement, peuvent aider dans l'élaboration du diagnostic différentiel entre dépression unipolaire et dépression bipolaire, mais sans avoir une valeur «pathognomonique». Sur base de ces éléments cliniques et démographiques, le clinicien peut, dans la plupart des cas, éviter le piège du diagnostic trop facile, mais erroné, de dépression unipolaire, avec

son cortège de conséquences négatives et de complications médicales liées au trouble bipolaire.

TRAITEMENT

Au cours de ces 10 dernières années, des progrès majeurs ont été réalisés dans l'approche thérapeutique du trouble bipolaire (26). Le rôle des traitements classiques comme le lithium (Maniprex[®], Priadel[®]) ou le valproate (Depakine[®]) a été mieux défini. De nouveaux produits ont été enregistrés dans des indications parfois assez limitées, comme c'est le cas avec la lamotrigine (Lambipol[®]), indiquées dans la prévention des récurrences dépressives. D'autres produits, en particulier les antipsychotiques atypiques, se sont positionnés dans une perspective beaucoup plus globale et visant à agir sur les différentes phases de la maladie. Les antipsychotiques atypiques apportent aussi des changements significatifs dans la gestion de la maladie bipolaire. Leur efficacité dans le traitement aigu de la manie a été largement démontrée pour tous les antipsychotiques atypiques. La combinaison avec le lithium ou le valproate permet d'augmenter l'efficacité en moyenne de 25%. Deux antipsychotiques atypiques, l'olanzapine (Zyprexa[®]) et la quétiapine (Seroquel[®]), ont fait la preuve de leur efficacité dans la dépression bipolaire, avec un net avantage pour la quétiapine en termes d'ampleur de l'effet observé. La quétiapine est d'ailleurs le seul atypique enregistré dans l'indication dépression bipolaire. Les antipsychotiques atypiques se positionnent aussi, de plus en plus, dans la phase de maintien de la maladie. Les données de la littérature sont assez convaincantes quant à leur efficacité dans le traitement d'entretien. Cependant, ces données restent assez éloignées de la pratique clinique. En effet, les patients inclus dans les études cliniques sont sélectionnés selon des critères rigoureux et particulièrement restrictifs. Ces patients sont vraisemblablement très peu représentatifs de la réalité. Les patients rencontrés en clinique ont souvent un niveau de comorbidité élevé et une histoire de résistance au traitement. Beaucoup de patients bipolaires évoluent sur un mode à cycles rapides ou ultra-rapides et répondent très mal à la monothérapie. Or, ces formes particulières de trouble bipolaire sont l'objet de peu d'investigations spécifiques. En fait, au-delà des études cliniques, des données d'efficacité («effectiveness») sont absolument nécessaires pour tenter de répondre d'urgence aux nombreuses questions concernant le traitement du trouble bipolaire. Aujourd'hui, de nombreuses données sont toujours manquantes, notamment dans le traitement de la dépression bipolaire (plus particulièrement de type II), dans la prévention des récurrences dépressives et, de manière générale, dans la validation des nombreuses polythérapies utilisées

dans la pratique de tous les jours. D'autres questions se posent, comme l'impact sur l'évolution de la maladie à l'âge adulte d'une prise en charge précoce (notamment, dans l'enfance ou l'adolescence), ou l'intérêt de la psychoéducation et de la psychothérapie.

CONCLUSION

Le trouble bipolaire est une maladie particulièrement complexe. Elle évolue sous des formes très différentes et est souvent mal reconnue et mal diagnostiquée en pratique clinique. Les conséquences d'un retard de diagnostic sont évidemment très sévères. Une reconnaissance tardive du trouble bipolaire favorise les risques associés à la maladie comme le suicide, les hospitalisations, les conséquences désastreuses sur le plan socio-économique (perte du travail, difficultés financières), ou les comorbidités médicales. Progressivement, le trouble bipolaire amène l'individu à se déconnecter de sa vie sociale, familiale et professionnelle.

Les progrès réalisés dans le domaine des déterminants génétiques du trouble bipolaire et de leur interaction avec l'environnement auront certainement des implications importantes pour le dépistage, le développement de nouveaux modèles cliniques et, *in fine*, de nouvelles options thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al.— Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, **64**, 543-552.
- Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA.— Perceptions and impact of bipolar disorder : how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, **64**, 161-174.
- Mendlewicz J and Rainer JD.— Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature*, 1977, **268**, 327-329.
- Mendlewicz J.— The search for a manic depressive gene: from classical to molecular genetics. *Prog Brain Res*, 1994, **100**, 255-259.
- Mendlewicz J.— Population and family studies in depression and mania. *Br J Psychiatry*, 1988, **153** (suppl. 3), 16-25.
- Nylander PO, Engström C, Chotai J, et al.— Anticipation in Swedish families with bipolar affective disorder. *J Med Genetics*, 1994, **9**, 686-689.
- Mendlewicz J, Hirsch D.— Bipolar manic depressive illness and the fragile X syndrome. *Biol Psychiatry*, 1991, **29**, 298-299.
- Egeland JA, Gerhard DS, Paul DC, et al.— Bipolar affective disorder linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature*, 1987, **325**, 783-787.
- Mansour HA, Talkowski ME, Wood J.— Serotonin gene polymorphisms and bipolar I disorder : focus on the serotonin transporter. *Ann Med*, 2005, **37**, 590-602.
- Fan M, Liu B, Jiang T, et al.— Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Psychiatr Genet*, 2010, **20**, 1-7.
- Zou YF, Wang F, Feng XL, et al.— Association of DRD2 gene polymorphisms with mood disorders: a meta-analysis. *J Affect Disord*, 2012, **136**, 229-237.
- D'Addario C, Dell'osso B, Palazzo MC, et al.— Selective DNA methylation of BDNF promoter in bipolar disorder: differences among patients with BDI and BDII. *Neuropsychopharmacology*, 2012, **37**, 1647-1655.
- Baum AE, Akula N, Cabanero M, et al.— A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2008, **13**, 197-207.
- Scantamburlo G, Scheen AJ.— Rôle du stress psychosocial dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 234-242.
- Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO.— Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women : an evaluation of the «kindling» hypothesis. *Am J Psychiatry*, 2000, **157**, 1243-1251.
- Horesh N, Iancu I.— A comparison of life events in patients with unipolar disorder or bipolar disorder and controls. *Compr Psychiatry*, 2010, **51**, 157-164.
- Post RM, Leverich GS.— The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Dev Psychopathol*, 2006, **18**, 1181-1011.
- Proudfoot J, Doran J, Manicavasagar V, et al.— The precipitants of manic/hypomanic episodes in the context of bipolar disorder : a review. *J Affect Disorders*, 2011, **133**, 381-387.
- Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson BP, et al.— Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychol Med*, 2000, **30**, 1005-1016.
- Wehr TA, Goodwin FK, Wirz-Justice A, et al.— 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. *Arch Gen Psychiatry*, 1982, **39**, 559-565.
- Colombo C, Benedetti F, Barbini B, et al.— Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res*, 1999, **86**, 267-270.
- Robertson E, Jones I, Haque S, et al.— Risk of puerperal and non-puerperal recurrence of illness following bipolar affective puerperal (post-partum) psychosis. *Br J Psychiatry*, 2005, **186**, 259-259.
- Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M.— Les antidépresseurs dans la dépression bipolaire: attention aux risques. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 391-395.
- Capsi A, Moffitt TE.— Gene-environment interactions in psychiatry : joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 2006, **7**, 583-590.
- Mitchell PB, Wilhem K, Parker G, et al.— The clinical features of bipolar depression : a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry*, 2001, **62**, 212-216.
- Sachs GS, Dupuy JM, Wittmann CW.— The pharmacologic treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2011, **72**, 704-715.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. W. Pitchot, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique. Email : wpitchot@chu.ulg.ac.be